RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Rapilysin 10 U

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon contient 1,16 g de poudre pour solution injectable avec 10 U de retéplase (DCI).

1 seringue préremplie contient 10 ml de solution.

L'activité de retéplase est exprimée en unités (U) en utilisant un étalon spécifique à retéplase et qui n'est pas comparable aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solution pour solution injectable par voie intraveineuse après reconstitution.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement thrombolytique de l'infarctus aigu du myocarde (IAM) (dans les 12 heures suivant le début des symptômes)

4.2 Posologie et mode d'administration

Retéplase est disponible sous forme de lyophilisat dans des flacons à reconstituer avec le contenu de la seringue qui l'accompagne (voir chapitre 6.6 „Mode d’emploi et utilisation“). La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Le traitement par retéplase doit être instauré le plus vite possible après le début des symptômes de l'IAM.

Retéplase est administré sous la forme d'un double bolus (10 + 10 U).

Chaque bolus est administré par voie intraveineuse lente sur 2 minutes au maximum. Le second bolus est injecté 30 minutes après le début de la première injection.

L'injection de retéplase nécessite la mise en place d'une perfusion intraveineuse. S'assurer que l'injection est administrée par voie intraveineuse stricte. Seules les solutions limpides et incolores doivent être utilisées. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la poudre pour solution injectable reconstituée.

L’héparine et l’acide acétylsalicylique doivent être administrés en même temps pendant et après l'administration de retéplase afin de réduire le risque de rethrombose. La dose d'héparine recommandée est 5000 UI en bolus avant le traitement par retéplase suivi d'une perfusion de 1000 UI par heure. Celle-ci doit être posée après le second bolus de retéplase. L'héparine doit être poursuivie pendant au moins 24 heures de préférence 48 à 72 heures afin que le TCA ou aPTT soit entre 1,5 et 2 fois celui du témoin.

La dose initiale d'acide acétylsalicylique avant thrombolyse doit être d'au moins 250 mg (250-350 mg) suivie par 75 à 150 mg par jour jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

4.3 Contre-indications

Les traitements thrombolytiques augmentant le risque hémorragique, l'utilisation du retéplase est contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- Diathèse hémorragique connue
- Patients traités simultanément par des anticoagulants oraux (par exemple la warfarine sodique).
- Tumeur intracrânienne, malformation artério-veineuse ou anévrisme
- Tumeur avec risque hémorragique élevé
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Massage cardiaque externe récent (< 10 jours) prolongé et vigoureux
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Ulcère peptique en poussée évolutive
- Hypertension portale (varices oesophagiennes)
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Pancréatite aiguë, péricardite, endocardite bactérienne
- Rétinopathie diabétique hémorragique ou autres affections ophtalmologiques hémorragiques
- Survenue au cours des 3 derniers mois d'une hémorragie majeure, traumatisme majeur ou intervention chirurgicale lourde (par exemple un pontage aorto-coronaire, chirurgie ou traumatisme intracrâniens ou intramédullaires), une césarienne, une biopsie, une ponction préalable de vaisseaux non compressibles.

4.4 Mises en gardes et précautions particulières d'emploi

Retéplase doit être utilisé par des médecins expérimentés dans le maniement d'un traitement thrombolytique et disposant des moyens de monitorer cette utilisation.

Chaque patient susceptible de recevoir retéplase doit faire l'objet d'un examen méticuleux.

Saignements

La complication la plus fréquemment rencontrée lors du traitement par retéplase est l'hémorragie. L'administration concomitante d'héparine peut augmenter le risque hémorragique. La fibrine étant lysée pendant le traitement par retéplase, la survenue d'un saignement au niveau d'un site de ponction récent est possible. Par conséquent, le traitement thrombolytique exige une surveillance attentive de tous les sites hémorragiques éventuels (y compris au niveau des cathéters, des points de ponction artérielle ou veineuse, des incisions et des autres points de ponction). L'utilisation d'un cathéter rigide ainsi que les injections intramusculaires et les manipulations non essentielles du patient sont à éviter durant le traitement par retéplase.

En cas de survenue d'un saignement sévère, en particulier d'une hémorragie cérébrale toute administration concomitante d'héparine doit être arrêtée immédiatement. De plus, le second bolus de retéplase ne doit pas être administré au cas où une hémorragie grave se manifesterait avant celui-ci. En général, il n'est toutefois pas nécessaire d'administrer des facteurs de coagulation du fait de la demi-vie relativement courte du retéplase. La plupart des patients qui ont des saignements peuvent être pris en charge par arrêt du traitement thrombolytique et anticoagulant, par remplissage vasculaire et par compression manuelle du vaisseau lésé. La protamine peut être envisagée si de l'héparine a été administrée dans les 4 heures suivant le début des saignements. Chez les patients ne répondant pas à ces actions conservatrices, le

recours à une perfusion adaptée peut être conseillé. Des transfusions de cryoprécipité, de fibrinogène, de plasma frais congelé et de plaquettes doivent être envisagées avec une réévaluation clinique et biologique après chaque administration. Un taux de fibrinogène de 1g/l est souhaitable avec une perfusion de cryoprécipité ou de fibrinogène.

Dans les conditions suivantes, les risques du traitement par retéplase peuvent être majorés et doivent être comparés soigneusement aux bénéfices escomptés :

- Maladie vasculaire cérébrale

- Pression artérielle systolique à l'instauration du traitement >160 mmHg

- Hémorragie gastro-intestinale ou urogénitale récente (au cours des 10 derniers jours)

- Suspicion de thrombus au niveau du coeur gauche, par ex. rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire

- Thrombophlébite septique ou cathéter artério-veineux obstrué dans un site sérieusement infecté

- Patients de plus de 75 ans

- Toute autre pathologie dans laquelle une hémorragie éventuelle constitue un risque significatif ou serait particulièrement difficile à contrôler en raison de sa localisation.

A ce jour, il n'existe pas suffisamment de données disponibles chez des patients dont la pression artérielle diastolique est >100 mmHg avant un traitement thrombolytique par retéplase.

Arythmies

La thrombolyse coronaire peut entraîner des arythmies associées à la reperfusion. Il est fortement recommandé d'avoir à sa disposition le traitement antiarythmique nécessaire pour lutter contre une bradycardie et/ou une tachyarythmie ventriculaire (par exemple tachycardie ventriculaire ou fibrillation) au moment où retéplase est administré.

Réadministration du traitement

Aucune donnée n'étant disponible, la réadministration de retéplase n'est pas recommandée. Toutefois, aucune formation d'anticorps à retéplase n'a été observée.

En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, arrêter immédiatement l'injection et instaurer un traitement approprié.

Utilisation chez l'enfant

L'efficacité et la tolérance du retéplase chez les enfants n'ont pas été établies. A ce jour, l'administration de retéplase chez les enfants n'est pas recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction entre retéplase et les médicaments habituellement administrés chez les patients atteints d'IAM n'a été réalisée. Les analyses rétrospectives des études cliniques n'ont révélé aucune interaction en rapport avec les médicaments utilisés concomitamment avec retéplase chez des patients atteints d'infarctus du myocarde à la phase aiguë. L'héparine, les anti-vitamines K et les anti-agrégants plaquettaires (tels que l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole) sont susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie s'ils sont administrés avant, pendant ou après le traitement par retéplase.

Prendre garde à cet effet durant les périodes d'abaissement du fibrinogène plasmatique (jusqu'à 2 jours après traitement fibrinolytique de l'infarctus).

4.6 Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Aucune expérience n'existe de l'utilisation de retéplase chez la femme enceinte. En dehors de circonstances mettant en jeu le pronostic vital, l'utilisation pendant la grossesse est contre-indiquée car les études chez l'animal ont montré un risque d'avortement prématuré. Les effets foetaux n'ont pas été étudiés chez l'animal et les données relatives aux effets sur le développement post-natal sont insuffisantes.

Le passage de retéplase dans le lait maternel n'est pas connu. Le lait maternel ne doit pas être utilisé pendant les 24 heures suivant la thrombolyse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non applicable.

4.8 Effets indésirables

Hémorragie

L'effet indésirable le plus fréquent associé au traitement par retéplase est l'hémorragie, principalement au site d'injection, occasionnellement sous forme d'hémorragie gastro-intestinale, gingivale ou urogénitale ; un hémopéricarde, une hémorragie rétropéritonéale ou cérébrale ainsi que l'épistaxis ont été rarement observés (chacun dans moins de 1% des cas) Une pression artérielle systolique de plus de 160 mmHg avant la thrombolyse par retéplase a été associé à un risque plus élevé d'hémorragies cérébrales. Les transfusions sanguines ont été rarement nécessaires.

Cardio-vasculaire

Comme dans le cas des autres agents thrombolytiques utilisés dans le cadre du traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, la survenue d'arythmies cardiaques (par exemple bloc auriculo-ventriculaire complet, tachycardie et fibrillation ventriculaires) et d'une hypotension ont été observées occasionnellement.

Hypersensibilité

De rares réactions allergiques ont été rapportées. Une réaction anaphylactoïde/ anaphylactique a été observée durant un essai clinique.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, on peut s'attendre à une déplétion du fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (ex. le facteur V) avec risque consécutif de saignement.

En cas de survenue d'un saignement sévère, en particulier d'une hémorragie cérébrale, toute administration concomitante d'héparine doit être arrêtée immédiatement. De plus, le second bolus de retéplase ne doit pas être administré au cas où une hémorragie grave se manifesterait avant celui-ci. En général, il n'est toutefois pas nécessaire d'introduire des facteurs de la coagulation du fait de la demi-vie courte du retéplase. La plupart des saignements peuvent être corrigés par arrêt du traitement thrombolytique et anticoagulant, par remplissage vasculaire et compression du vaisseau lésé. La protamine peut être envisagée si de l'héparine a été administrée dans les 4 heures suivant le début des saignements. Chez les patients ne répondant pas à ces actions conservatrices, le recours à une perfusion adaptée peut être conseillé. Des transfusions de cryoprécipité, de fibrinogène, de plasma frais congelé et de plaquettes doivent être envisagées avec une réévaluation clinique et biologique après chaque administration. Un

taux de fibrinogène de 1g/l est souhaitable avec une perfusion de cryoprécipité ou de fibrinogène.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: agent antithrombotique, code ATC : B 01 A D

Retéplase est un activateur du plasminogène recombinant qui catalyse le clivage du plasminogène endogène pour générer de la plasmine. Cette plasminogénolyse intervient préférentiellement par interaction avec la fibrine. La plasmine, à son tour, dégrade le fibrinogène et la fibrine, qui est un élément de la matrice du thrombus, exerçant ainsi son action thrombolytique.

Retéplase (en double bolus de 10 U) réduit de manière dose-dépendante le fibrinogène plasmatique d'environ 60 à 80%. Le fibrinogène se normalise en 2 jours. Comme avec les autres activateurs du plasminogène, un effet rebond survient ensuite, durant lequel le fibrinogène atteint un maximum au bout de 9 jours et reste élevé jusqu'au 18 ème jour.

La diminution des valeurs plasmatiques de plasminogène et d'α_2-antiplasmine se normalise en 1 à 3 jours. Les taux de facteur V, de facteur VIII, d'α_2-macroglobuline, et d'inhibiteur de la C1-estérase sont légèrement réduits mais se normalisent en 1 à 2 jours. L'activité de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (IAP-1) peut être réduite à zéro, mais se normalise en deux heures reflétant un effet rebond. Les taux de fragment 1 de l'activateur de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine-III augmentent pendant la thrombolyse indiquant une production de thrombine dont la signification clinique est inconnue.

Une vaste étude comparative de mortalité (INJECT) portant sur 6000 patients environ a montré que retéplase réduisait l'incidence de l'insuffisance cardiaque (critère d'efficacité secondaire) de manière significative et était au moins aussi efficace en termes de réduction de la mortalité (critère d'efficacité primaire) que la streptokinase. Dans deux études cliniques (RAPID I et II) ayant pour premier objectif la reperfusion, retéplase était associé à des taux de reperfusion précoce plus élevés (critère d'efficacité primaire), ainsi qu'une incidence plus faible d'insuffisance cardiaque (critère d'efficacité secondaire) que l'altéplase (mode d'administration en 3 heures et protocole "accéléré").

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse d'un double bolus de 10 U chez un patient atteint d'infarctus du myocarde, l'antigène retéplase est distribué dans le plasma avec une demi-vie principale ($t_{½\alpha}$) de 18±5 min et éliminé avec une demi-vie terminale ($t_{½\beta}$) de 5,5 heures ± 12,5 min et une clairance plasmatique de 121±25 ml/min. L'activité de retéplase est éliminée du plasma au taux de 283±101 ml/min, soit une demi-vie principale ($t_{½\alpha}$) de 14,6±6,7 min et une demi-vie terminale ($t_{½\beta}$) de 1,6 heures±39 min. Seules de faibles quantités de retéplase ont été détectées immunologiquement dans l'urine. Des données précises sur les voies d'élimination de retéplase chez l'homme ne sont pas disponibles et les conséquences d'une insuffisance rénale ou hépatique ne sont pas connues. Des expériences chez le rat ont indiqué que le foie et les reins sont les organes principaux de l'absorption active et de la dégradation lysosomale.

D'autres études effectuées *in vitro* sur du plasma humain suggèrent que la complexation entre l'inactivateur C1, l'α_2-antiplasmine et l'α_2-antitrypsine contribue à l'inactivation du retéplase dans le plasma.La contribution relative des inhibiteurs dans l'inactivation de retéplase diminue de la façon suivante: inactivateur-C1>α_2-antiplasmine>α_2-antitrypsine.

La demi-vie de retéplase est augmentée chez les patients atteints d'IAM par rapport aux volontaires sains. Une augmentation supplémentaire de la demi-vie d'activité chez les patients

en infarctus du myocarde et dont les fonctions rénales et hépatiques sont sérieusement altérées ne doit pas être exclue, mais il n'existe pas de données cliniques concernant la pharmacocinétique de retéplase chez ces patients. Les données chez l'animal montrent que, dans le cas d'une insuffisance rénale sévère avec une forte augmentation des taux de créatinine sérique et d'urée plasmatique, une augmentation de la demi-vie de retéplase est possible. Une insuffisance rénale modérée ne modifie pas significativement le profil pharmacocinétique de retéplase.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées chez le rat, le lapin et le singe et des études de toxicité subaiguë ont été réalisées chez le rat, le chien et le singe.

Le symptôme aigu prédominant après administration de fortes doses uniques de retéplase chez le rat et le lapin a été une apathie transitoire peu de temps après l'injection. Chez le singe cynomolgus, l'effet sédatif allait d'une légère apathie jusqu'à la perte de connaissance, causée par une baisse dose-dépendante et réversible de la pression artérielle. Il y a eu une hémorragie locale importante au site d'injection.

Les études de toxicité subaiguë n'ont révélé aucun effet indésirable inattendu. Chez le chien, l'administration répétée du retéplase peptide d'origine humaine a entraîné des réactions immuno-allergiques. La génotoxicité de retéplase a été exclue par toute une batterie de tests comportant différents critères génétiques *in vitro* et *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine, acide phosphorique, polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.3. Durée de conservation

Stockés dans leur emballage d'origine et à des températures comprises entre + 2°C et + 25°C, les flacons de retéplase 10 U ont une durée de conservation de 2 ans.

Après reconstitution suivant les instructions, la solution doit être employée immédiatement. La stabilité chimique est démontrée sur une durée de 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pendant un stockage prolongé, protéger la poudre de toute exposition excessive à la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

2 flacons de poudre pour injection
2 seringues contenant la solution
2 dispositifs de reconstitution et 2 aiguilles 19 G1.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

1. Respecter des conditions d'asepsie pendant toute la préparation.

2. Enlever le bouchon à déclic du flacon de retéplase et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon alcoolisé.

3. Ouvrir l'emballage contenant le dispositif de reconstitution, enlever le capuchon de protection du site Luer-Lock du dispositif de reconstitution.

4. Ouvrir l'emballage contenant la seringue de 10 ml avec embout Luer. Enlever le capuchon de l'embout de la seringue et connecter la seringue au dispositif de reconstitution.

5. Enlever le capuchon de protection du dispositif de reconstitution et insérer le dispositif à travers le bouchon de caoutchouc dans le flacon de retéplase. Transférer les 10 ml de diluant dans le flacon de retéplase.

6. Le dispositif de reconstitution et la seringue toujours connectés au flacon, agiter celui-ci doucement pour dissoudre le lyophilisat. NE PAS SECOUER. Le produit reconstitué donne une solution limpide et incolore.

7. Réaspirer 10 ml de solution de retéplase dans la seringue. En raison d'un sur-remplissage, une petite quantité de solution peut rester dans le flacon.

8. Déconnecter la seringue du dispositif de reconstitution. La dose est alors prête pour l'administration.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68298 Mannheim
Allemagne

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION / DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

AUTORISATION DE FABRICATION ET CONDITIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION

Fabricant du principe actif :

Boehringer Mannheim GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Allemagne

Fabricant du médicament fini et responsable du stockage et de la libération par lots dans l'Espace économique européen :

Boehringer Mannheim GmbH
Sandhoffer Strasse 116
68305 Mannheim
Allemagne

Une autorisation a été délivrée pour ce site de fabrication par le Regierungspräsidium Karlsruhe (Allemagne) le 25 janvier 1995.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN MATIERE DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte non renouvelable.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La firme, après avoir été consultée (lettre datée du 21 mai 1996), s'est engagée à soumettre à l'EMEA les informations complémentaires demandées par le CSP selon le calendrier indiqué.

Des données sur les point suivants sont requises :

- Réexamen du nombre de copies des plasmides (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Distribution de la taille de l'ADN utilisé dans les expériences de validation; comparaison avec la taille de l'ADN obtenu dans le processus de fabrication (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Preuves expérimentales ou explication pour justifier l'utilisation d'ampicilline et de kanamycine dans les précultures (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Données de confirmation pour les lots retraités. En cas de retraitement, le demandeur s'engage à réaliser des études de stabilité et à soumettre les rapports lorsqu'ils sont disponibles.
- Résultats du premier lot commercialisé (au plus tard le 15 décembre 1996). Les premiers résultats de deux autres lots commercialisés seront soumis le 15 décembre 1997.
- Données de stabilité sur deux ans pour le produit fini (au plus tard le 15 juin 1996).
- Contrôles en cours de fabrication : valeur limite de la charge biologique avant filtration pendant le procédé de régénération (au plus tard le 15 juin 1996).
- Informations sur la stabilité génétique pendant la conservation de banques cellulaires (au plus tard le 15 décembre 1997).
- Test de contamination des banques cellulaires (absence d'informations concernant la durée d'incubation, la température, les limites de détection et les contrôles; au plus tard le 15 décembre 1996).

- Absence de test d'efficacité de la rupture des cellules d'*Escherichia coli* (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Spécifications et description du gel SP-650M TSK (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Données originales des courbes dose-réponse de la norme internationale de retéplase (au plus tard le 15 décembre 1996).
- Temps de rétention de certains peptides après traitement à la trypsine (au plus tard le 15 juin 1996).
- Données sur les substances apparentées à la fin de la durée de conservation du médicament fini (au plus tard le 15 juin 1996).
- Effet de désamidation et de l'oxydation sur l'activité spécifique de la rétéplase (au plus tard le 15 juin 1997).
- Contenu des formes désamidées du principe actif dans le médicament fini à la fin de la durée de conservation (au plus tard les 15 juin 1997 et 15 décembre 1997).
- Contenu des formes oxydées et désamidées de la rétéplase dans les lots utilisés pour les essais cliniques (au plus tard le 15 juin 1997).
- Conformité des méthodes de stérilisation du dispositif de reconstitution avec les monographies de la Pharmacopée Européenne (au plus tard le 15 décembre 1996).

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. - ETIQUETAGE

Manuscrit pour

Rapilysin 10 U

Etiquette

Rapilysin 10 U

Poudre et solution pour solution injectable par voie intraveineuse après reconstitution

10 U de retéplase

Utiliser immédiatement après reconstitution

Lot : EXP :

Boehringer Mannheim GmbH, D-68298 Mannheim

Manuscrit pour

Rapilysin 10 U

Etui

Rapilysin 10 U

Poudre et solution pour solution injectable par voie intraveineuse après reconstitution

Principe actif : retéplase

Activateur du plasminogène recombinant, agent thrombolytique

1 flacon contient 10 U de retéplase sous forme de poudre pour solution injectable (1,16 g) et les excipients suivants : 871.0 mg d'arginine, 268.6 mg d'acide phosphorique et 1.0 mg de polysorbate 20 .

1 seringue préremplie contient 10 ml d'eau pour préparations injectables.

2 flacons de poudre pour solution injectable
2 seringues de solution
2 dispositifs de reconstitution
2 aiguilles 19 G1

Utiliser immédiatement après reconstitution

Conserver à l'abri de la lumière

Conserver entre + 2°C et + 25°C

Ne pas laisser à la portée des enfants!

Médicament dont la délivrance est soumise à prescription médicale.

Lire attentivement la notice d'information

Numéro d'autorisation de mise sur le marché

Lot : EXP :

Boehringer Mannheim GmbH, D-68298 Mannheim

B. - NOTICE POUR L'UTILISATEUR

Information destinée aux patients - lire attentivement s.v.p.

Rapilysin 10 U
Poudre et solution pour solution injectable par voie intraveineuse après reconstitution

Composition

- *Principe actif*
  1 flacon contient 1,16 g de poudre pour solution injectable avec 10 U de retéplase

- *Excipients*
  Arginine, acide phosphorique, polysorbate 20

1 seringue préremplie contient 10 ml d'eau pour préparations injectables

Forme pharmaceutique et conditionnement

Poudre pour solution injectable par voie intraveineuse après reconstitution du composant dans le solvant fourni (eau pour préparation injectable).

Rapilysin 10 U est fourni sous forme de kit contenant 2 flacons de poudre pour solution injectable, 2 seringues de solution, 2 dispositifs de reconstitution et 2 aiguilles.

Groupe pharmaco-thérapeutique et type d'activité

Retéplase (activateur du plasminogène recombinant) est un agent destiné à dissoudre les caillots sanguins et restaurer ainsi le débit sanguin dans les vaisseaux obstrués (=thrombolyse).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Str. 116
D-68298 Mannheim
Allemagne

Indication

Traitement thrombolytique de l'infarctus aigu du myocarde (IAM) dans les 12 heures suivant le début des symptômes de l'IAM (dissolution des caillots sanguins qui ont causé un infarctus aigu du myocarde en obstruant les artères coronaires)

Contre-indications

Les traitements thrombolytiques augmentant le risque hémorragique, Rapilysin 10 U ne doit pas être utilisé dans les circonstances suivantes :

- Prédisposition aux hémorragies

- Lorsque des substances empêchant la formation de caillot sanguin (anticoagulants oraux) sont utilisées en même temps (par ex. warfarine, coumarine).

- Présence d'une tumeur au cerveau, d'une malformation des vaisseaux et/ou d'une dilatation de la paroi des vaisseaux (anévrisme)

- Présence de tumeurs avec risque hémorragique élevé

- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (A.V.C.)

- Massage cardiaque externe récent (< 10 jours) prolongé et vigoureux

- Hypertension artérielle sévère non contrôlée

- Présence d'ulcère à l'estomac ou dans l'intestin grêle.

- Varices oesophagiennes (fréquemment associées à une cirrhose du foie)

- Insuffisance hépatique ou rénale sévère

- Inflammation aiguë du pancréas ou du péricarde (l'enveloppe qui entoure le coeur), inflammation bactérienne de l'endocarde (la couche de tissu la plus proche du coeur).

- Atteinte diabétique de la rétine ou autres situations ophtalmiques prédisposant aux saignements

- Un des événements suivants survenus au cours des 3 derniers mois: hémorragie majeure, traumatisme majeur, intervention chirurgicale lourde (par exemple un pontage aorto-coronaire, chirurgie ou traumatisme intracrâniens ou intramédullaires), une césarienne, une biopsie, une ponction préalable de vaisseaux non compressibles.

Mises en garde et précautions d'emploi

- **Saignements**

La complication la plus fréquemment rencontrée lors du traitement par Rapilysin 10 U est le saignement. Une surveillance attentive de tous les sites hémorragiques éventuels (par exemple les points de ponction artérielle ou veineuse) est nécessaire. Un traitement simultané par héparine peut aussi favoriser le saignement.

Dans les conditions suivantes, les risques du traitement par Rapilysin (retéplase) peuvent être majorés et doivent être comparés soigneusement aux bénéfices escomptés :

- Maladie vasculaire du cerveau

- Pression artérielle systolique >160 mmHg avant traitement

- Saignement récent gastrointestinal ou urogénital (au cours des 10 derniers jours)

- Suspicion de thrombus au niveau du coeur gauche (par exemple dû au rétrécissement de la valvule mitrale avec fibrillation de l'oreillette)

- Thrombophlébite septique (inflammation d'une veine associée à la formation d'un thrombus) ou fistule artério-veineuse dans un site sérieusement infecté

- Patients âgés (plus de 75 ans)

- Toute autre pathologie dans laquelle une hémorragie éventuelle constitue un risque significatif ou serait particulièrement difficile à contrôler en raison de sa localisation.

A ce jour, il n'existe pas suffisamment de données disponibles chez des patients dont la pression artérielle diastolique est de plus de100 mmHg avant traitement par Rapilysin 10 U.

- **Arythmies (rythme cardiaque anormal)**

La thrombolyse peut entraîner des arythmies. En conséquence, des précautions sont à prendre en compte pour les traiter.

- **Réadministration**

Aucune donnée n'étant disponible, la réadministration de Rapilysin 10 U n'est pas recommandée. Toutefois, aucune formation d'anticorps à retéplase n'à été observée.

- **Grossesse et allaitement**

Aucune expérience n'existe de l'utilisation de Rapilysin 10 U chez la femme enceinte. En dehors de circonstances mettant en jeu le pronostic vital, l'utilisation pendant la grossesse est contre-indiquée.

Le passage de retéplase dans le lait maternel n'est pas connu. Le lait maternel ne doit pas être utilisé pendant les 24 heures suivant la thrombolyse.

- **Utilisation chez les enfants**

L'efficacité et la tolérance de Rapilysin 10 U chez les enfants n'ont pas été établies.
L'administration de Rapilysin 10 U chez les enfants n'est pas recommandée.

Interactions

L'héparine et d'autres produits qui empêchent la formation de caillot (anticoagulants) et les médicaments anti-agrégants plaquettaires (tels que l'aspirine) sont susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie s'ils sont administrés avant, pendant ou après le traitement par Rapilysin 10 U.

Dose recommandée et mode d'administration

Rapilysin 10 U est habituellement administré en contexte hospitalier. Le produit est disponible dans des flacons sous forme de poudre pour injection. Le principe actif est reconstitué avec le contenu de la seringue qui l'accompagne. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Rapilysin 10 U est administré sous la forme d'un double bolus de 10 + 10 U en injection intraveineuse, à 30 minutes d'intervalle. Chaque bolus doit être administré lentement sur 2 minutes au maximum.

Selon les instructions du médecin, l'héparine (habituellement 1 bolus i.v. de 5000 UI suivi d'une perfusion de 1000 UI par heure) et l'aspirine (dose initiale de 250 à 350 mg suivie de 75 à 150 mg/jour) devraient être administrées de façon concomitante pendant et après le traitement par Rapilysin 10 U afin de réduire les risques de recoagulation (rethrombose).

Surdosage

En cas de surdosage le risque de saignements peut être augmenté.

Effets indésirables

- Hémorragie (saignements)

L'effet indésirable le plus fréquent associé au traitement par Rapilysin 10 U est le saignement, principalement au site d'injection, occasionnellement au tractus gastro-intestinal (estomac, intestin) aux gencives ou aux organes urogénitaux; des hémorragies pericardiques, rétropéritonéales, cérébrales ou nasales ont été rarement observées (chacune d'entre elles dans moins de 1% des cas). Une pression artérielle systolique de plus de 160 mmHg avant la thrombolyse avec retéplase a été associée à un risque plus élevé d'hémorragies cérébrales. Les transfusions sanguines sont rarement nécessaires.

- Cardio-vasculaire

Comme dans le cas des autres agents thrombolytiques utilisés dans le cadre du traitement de l'infarctus du myocarde, des perturbations du rythme cardiaque et de l'hypotension ont été observées occasionellement.

- Hypersensibilité

De rares réactions allergiques ont été rapportées. Au cours d'un essai clinique, une réaction d'hypersensibilité sévère (réaction anaphylactique) a été observée.

Les patients sont priés d'informer leur médecin ou leur pharmacien de tout effet indésirable éventuel, en particulier si celui-ci n'est pas mentionné sur cette notice.

Durée de conservation

La date péremption est imprimée sur l'étui et sur les étiquettes. Ne pas utiliser les flacons au-delà de cette date !

Après reconstitution suivant les instructions, la solution doit être employée immédiatement. La stabilité chimique est démontrée sur une durée de 4 heures.

Précautions particulières de conservation

Le poudre pour solution injectable doit être conservée à l'abri de la lumière en cas de stockage prolongé.

Mise à jour de l'information

Mode d'emploi et utilisation

1. Respecter des conditions d'asepsie pendant toute la préparation.

2. Enlever le bouchon à déclic du flacon de Rapilysin 10 U et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon alcoolisé.

3. Ouvrir l'emballage contenant le dispositif de reconstitution, enlever le capuchon de protection du site Luer-Lock du dispositif de reconstitution.

4. Ouvrir l'emballage contenant la seringue de 10 ml avec embout Luer. Enlever le capuchon de l'embout de la seringue et connecter la seringue au dispositif de reconstitution.

5. Enlever le capuchon de protection du dispositif de reconstitution et insérer le dispositif à travers le bouchon de caoutchouc dans le flacon de Rapilysin 10 U (retéplase). Transférer les 10 ml de diluant dans le flacon de Rapilysin 10 U (retéplase).

6. Le dispositif de reconstitution et la seringue toujours connectés au flacon, agiter celui-ci doucement pour dissoudre le lyophilisat de Rapilysin 10 U (retéplase). NE PAS SECOUER. Le produit reconstitué donne une solution limpide et incolore.

7. Réaspirer 10 ml de solution de Rapilysin 10 U dans la seringue. En raison d'un sur-remplissage, une petite quantité de solution peut rester dans le flacon.

8. Déconnecter la seringue du dispositif de reconstitution et fixer l'aiguille stérile fournie. La dose est alors prête pour l'administration intraveineuse.

Autres informations

Pour toute information concernant ce produit veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België: Avenue des Croix de Guerre 90, Oorlogskruisenlaan 90, 1120 Bruxelles - Brussel, Tel.: +32 2-247 47 47

Danmark: Bogeskovvej 9, 3490 Kvistgard, Tel.: +45 49 13 80 62

Deutschland: Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, Tel.: +49 621-759-0

□□□□□□□
□□□□□□□